



TITLE:

嚢胞腎の進行性腎障害に対する泌尿器科的対応

AUTHOR(S):

仲谷, 達也; 岸本, 武利; 辻野, 孝; 杉村, 武嗣; 大山, 哲;
加藤, 禎一; 東原, 英二

CITATION:

仲谷, 達也 ...[et al]. 嚢胞腎の進行性腎障害に対する泌尿器科的対応. 泌尿器科紀要 2000, 46(9): 645-650

ISSUE DATE:

2000-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114357>

RIGHT:

嚢胞腎の進行性腎障害に対する泌尿器科的対応

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本武利教授)

仲谷 達也, 岸本 武利

垣谷会明治橋病院泌尿器科 (部長: 辻野 孝)

辻 野 孝

錦秀会阪和記念病院泌尿器科 (部長: 杉村武嗣)

杉 村 武 嗣

仁真会白鷺病院泌尿器科 (部長: 加藤禎一)

大山 哲, 加藤 禎一

杏林大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 東原英二教授)

東 原 英 二

UROLOGICAL PROCEDURES FOR PROGRESSIVE RENAL DYSFUNCTION DUE TO POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Tatsuya NAKATANI and Taketoshi KISHIMOTO

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

Takashi TSUJINO

From the Department of Urology, Kakiyakai Meijibashi Hospital

Takeshi SUGIMURA

From the Department of Urology, Kinshyukai Hanwa Memorial Hospital

Akira OYAMA and Teiichi KATO

From the Department of Urology, Zinshinkai Shirasagi Hospital

Eiji HIGASHIHARA

From the Department of Urology, Kyorin University School of Medicine

Urological procedures for progressive renal dysfunction due to polycystic kidney disease (PKD) such as percutaneous puncture of renal cysts are merely symptomatic treatments and have little effect on renal function. At present, the two most effective methods of preventing renal dysfunction are blood pressure management and dietetic therapy, which are more effective with early initiation. Moreover, as PKD is an autosomal dominant disease, there is a high risk that family members of the patient may have asymptomatic PKD. It is essential to identify and treat such potential patients at an early stage in order to prevent progressive renal dysfunction. In place of the traditional nephrectomy, we attempted transcatheter renal arterial embolization (TRA) for hemorrhage into renal cysts, hematuria and obstruction of intestine due to proliferation of cysts after the introduction of hemodialysis. When TRA was carried out on one kidney, the cysts in the other kidney proliferated and even though the renal arteries were completely embolized, it required 5 to 6 weeks for the kidney to contract. Our conclusions are TRA is effective with no adverse reactions for PKD. These results suggest that in the future TRA may become the preferred treatment for PKD in place of nephrectomy.

(Acta Urol. Jpn. 46: 645-650, 2000)

Key words : Polycystic kidney disease, Kidney function, End-stage renal disease, Arterial embolization

緒 言

嚢胞腎は遺伝性の腎疾患の中で最も高頻度で、常染色体劣性遺伝の幼児型と常染色体優性遺伝の成人型に分類される。遺伝子解析の結果、成人型本疾患の原因

異常遺伝子として PKD1 と PKD2 の 2 つが同定され、さらにもう 1 つの異常遺伝子の存在が予測されている。このような原因遺伝子の検索や詳細な疫学的調査の結果、嚢胞腎の病態が次第に明らかになりつつある¹⁻³⁾ 臨床的にも嚢胞腎は腎不全の原因疾患として

重要で、本症の進行性腎障害は現在でも多くの角度から研究対象となっており、その結果が待たれている。本稿では成人型嚢胞腎の進行性腎障害の治療について発症機序の面から概説する。そして嚢胞腎特有の合併症をも含めた管理上の特徴について考察する。最後に、自験例を元に本症に対する経皮的腎動脈塞栓術の有用性と注意点について述べる。

1) 進行性腎機能障害

嚢胞腎の進行性腎障害によって末期腎不全となる患者はわが国の人口100万人当たり年間4.8人である。この数字は英国や米国と等しく、末期腎不全の原因疾患としては第4位の頻度である。血液浄化法の導入時年齢は糸球体腎炎や糖尿病性腎症より約5歳若く1998年度の報告では58.6歳である。嚢胞腎では組織学的には尿細管上皮の萎縮、間質の繊維化、糸球体の硝子化を特徴とした進行性の腎障害がみられる。以前は嚢胞腎の腎機能障害の主たる発症メカニズムは嚢胞の容積増加に基づく正常腎組織の萎縮と捉えられていた。東原ら⁴⁾は嚢胞腎患者に対し、可能なかぎりの嚢胞穿刺を行い腎機能の変化を検討した。そして嚢胞穿刺を行っても腎機能低下は改善していないことを初めて明らかにした。また、多くの泌尿器科医は嚢胞穿刺が腎機能の改善に直接結びつかないことを経験的に知っており、現在では腎機能障害の改善のための泌尿器科的な処置は一般的ではない。

本症では嚢胞の増大する前から尿細管上皮の萎縮や間質の線維化を既に認める場合が多く、嚢胞による機械的な圧迫以外の機序も進行性腎障害に関与している (Table 1)。その中でも現在有力視されているものにアポトーシスが挙げられる。腎におけるアポトーシス遺伝子の発現率を各種腎疾患と正常腎で検討した報告は本症の進行性腎障害の原因としてアポトーシスの関与を強く裏付けた⁵⁾。動物実験でもアポトーシスを阻止する proto-oncogene である bcl2 をノックアウトしたマウスでは嚢胞腎が発症することが確認され⁶⁾、今では嚢胞腎の発症と進行にアポトーシスが関与していると捉えられている。同じく、もう1つの有力な機序としては高血圧がある。周知のように嚢胞腎では高率に高血圧が合併し、腎機能が正常な時期でも約50%以上の患者で高血圧が存在している⁷⁾。この時期の高血圧の原因は血管壁の肥厚による動脈硬化である。こうした高血圧合併例では血圧が正常な患者と比較して

約20年早く血清クレアチニン値が上昇し始める⁸⁾事実から高血圧が嚢胞腎の進行性腎障害の危険因子の1つとみなされている。遺伝子レベルの検討でも高血圧の関与が明らかになりつつある。アンギオテンシン変換酵素 (ACE) の活性が上昇する遺伝子アレルの組み合わせの Deletion (D)/D タイプの患者では他のアレルの組み合わせの患者に比べて早く末期腎不全になる^{9,10)}。以上のような点から嚢胞腎の進行性腎障害には少なくとも嚢胞による機械的な圧迫以外にアポトーシスの関与と高血圧の存在が関与すると現在は考えられている。

嚢胞腎の腎機能障害に対し、その進行を予防する幾つかの試みが行われている。しかし残念ながら東原らの報告⁴⁾でも明かなように嚢胞の減圧は本症の腎機能障害の治療としての効果はない。また腎機能障害のメカニズムから考えても機械的な嚢胞内減圧が腎障害を予防するとは考えにくい。現在最も効果が期待されているのは降圧剤である。特に ACE 活性の高くなる D/D アレルの症例では腎障害の発現が早期に起こり、また ACE 阻害剤の降圧効果が他のアレルの例に比して顕著に現れる点からも降圧剤による治療が有力視されている。最近、高血圧を合併しながらも腎機能が正常な嚢胞腎患者14名に ACE 阻害剤を7年間投与した prospective study の結果が発表された¹¹⁾。その結果、投与開始時の GFR は平均で 84 ml/min/1.73 m² から7年後には 59 ml/min/1.73 m² に低下した。ACE 阻害剤非投与例と比して GFR の低下が緩やかであり ACE 阻害剤が有効であったとこの著者らは報告している。いずれにせよ現在各国で ACE 阻害薬やアンギオテンシン II レセプター拮抗剤の有効性に対する double blind study が行われており、その結果が注目される。薬物療法と並ぶもう1つの治療法である食餌療法については、他の疾患での食餌療法の有効性に比較して嚢胞腎では蛋白制限の有効率が著しく低い¹²⁾。特に嚢胞腎で GFR が 25 ml/min/1.73 m² 以下になれば蛋白制限の有効例はない。以上の結果、嚢胞腎の腎機能障害に関しては絶対的に有効な治療はなく、現時点では厳重な血圧の管理と早期からの食餌療法の開始が最も期待できる管理方法である。

2) 合併症の管理

われわれの施設において1987年から1998年末までに末期腎不全 (ESRD) に至り血液浄化法に導入された嚢胞腎患者は27名である。ESRD 患者に占める比率は2.7%であった。27人の性別は男性14名、女性13名で、血液浄化法導入時の平均年齢は53.6歳であった。この27名の血液浄化療法開始以降の生存率は本症以外の疾患による血液透析患者と比して良好で、5年生存率は85%を越えていた。1999年に公表された日本透析

Table 1. Mechanism of progressive renal dysfunction of PKD

- 1) Compression by increasing volume of renal cysts
- 2) Apoptotic loss of renal cells in glomeruli and tubulus
- 3) Systemic and/or glomerular hypertension

医会の調査でも透析導入後5年の患者生存率は慢性糸球体腎炎を基礎疾患とした患者では69.9%であるのに対し嚢胞腎患者では75.7%である。本症の透析導入後の予後が良好な原因は導入時の年齢が若いこともあるが、透析導入後に残腎機能が良く保たれることも大きく影響している。これは体液量管理の上で非常に有利で、一日尿量が多いと体重の増加が少なく心負荷が軽減される。嚢胞腎患者でも透析期間が長くなり、残腎機能が次第に失われるにしたがって心疾患での死亡例が増加する。嚢胞腎の ESRD 患者の予後はこのように比較的良好である。しかしその死亡原因には注目すべき特徴がある。1998年に死亡した本症の ESRD 患者の28.2%が脳血管障害で死亡しており、心疾患を上回っている。この脳血管障害の大部分が脳出血で、原因は合併した脳動脈瘤の破裂である。血液透析では抗凝固剤の使用や高血圧と体液過剰傾向により破裂の危険性は高まる。特に壮年期での破裂 死亡の比率が高く、60歳未満の嚢胞腎を原因とした ESRD では死亡原因の実に39.7%を占める。このように脳動脈瘤が ESRD となった嚢胞腎患者の生命予後に与える影響は大きい。脳動脈瘤を合併する率は正確には判明していない。何故なら嚢胞腎と診断される以前に既に脳動脈瘤の破裂で死亡している例も多いと推測されるからである。ちなみに無症候性の脳動脈瘤の検出率は嚢胞腎の4.5%から10.8%である^{13,14)} 外来患者の中で嚢胞腎患者を診察する機会の多い泌尿器科医はこのような嚢胞腎特有の合併症に精通しておく必要がある。脳動脈瘤以外にも多臓器の合併症の可能性があり、われわれは Table 2 に示す検査スケジュールで外来管理を行っている。この中で見落とされがちなのが大腸憩室である。特に大腸憩室の炎症や穿孔は腎嚢胞の感染や嚢胞内出血と症状が似ていると診断が困難な場合がある。したがって本症の診断が確定した時点で大腸憩室の有無をチェックし、大腸憩室を合併している患者の急性腹症では常に本症を念頭におくべきである。合併症で注意すべきもう1点は脳動脈瘤の検索である。脳動脈瘤は一旦検査で存在が否定されても4年後に頭痛が出現して再検査の結果、以前は正常であった部位に脳動脈瘤が発生していた例もある。特に脳動脈瘤の家族歴を有する例では定期的に検査を行うべきである。

Table 2. Image examination schedule for PKD patient follow-up

- * Abdominal CT: annual evaluation
- * MR angiography for intracranial aneurysms: periodically done if he or she has past or family history of cerebral bleeding
- * Echocardiography: annual evaluation
- * Barium enema: on diagnosis of PKD

3) 末期腎不全に至った後の管理

腎障害が進行し、ESRD となって血液浄化法に導入された嚢胞腎患者でも泌尿器科医の関与は小さくない。大島らの調査によると平均観察期間69カ月で透析治療中の嚢胞腎患者の約3割で嚢胞内出血や感染性腎嚢胞、腎盂腎炎を発症している¹⁵⁾ この頻度は透析導入前よりもむしろ増加しており、腎機能低下によって尿のドレナージ効果が低下したことや抗凝固剤の使用が危険因子となっていると彼等は指摘している。そのほかにも透析導入による嚢胞増大も影響していると考えられる。透析導入後の嚢胞増大による腎尿路の合併症や消化器への圧迫症状に対しこれまでは片腎もしくは両腎摘除が行われていた。このような症例に対し最近われわれは経皮的腎動脈塞栓術 (transcutaneous renal arterial embolization: TRAE) を積極的に試みている。Fig. 1 に示したのは56歳男性の腹部 CT 像である。透析歴3年8カ月で右の季肋部痛が出現し、Fig. 1(a) に示すように腫大した右腎の腹側部の嚢胞内への出血を認めた。右腎動脈本幹に対しコイルによる TRAE を行った。22日後の CT では Fig. 1(b) のように出血巣は消失し右腎全体は縮小している。しかし、無処置の左腎は22日間で19%増大した。右腎

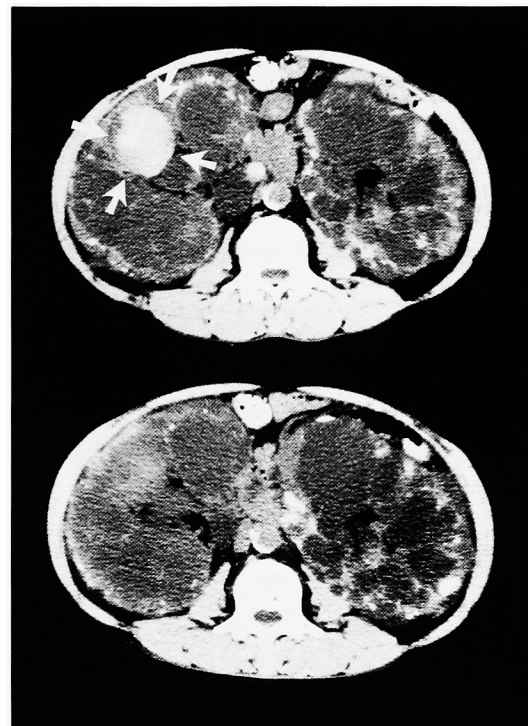


Fig. 1. (a) Abdominal CT (upper) shows hemorrhage into a right renal cyst (indicated by white arrows). (b) Abdominal CT (lower) on 22nd day after right TRAE shows disappearance of hemorrhage from a right renal cyst, and 19% increase in size of the left kidney.

TRAE 後65日に今度は血尿が出現し CT (Fig. 2(a)) にて左腎出血が判明した. 恐らく左腎嚢胞増大による微少梗塞が生じた結果と考えている. 左腎に対しても TRAE を行い血尿は速やかに消失し, その55日後の CT (Fig. 2(b)) では両腎の著明な縮小と腹部膨満の改善が明らかである. Fig. 3 に示すのは54歳の女性で血液透析導入後に Fig. 3(a) のように腎の嚢胞が増大し消化管を圧迫して経口摂取が不能となり中心静脈栄養が必要となった. 透析導入7カ月しか経過しておらず残腎機能も保持していたが両腎の TRAE を行った. 4カ月後の CT では右腎は46%, 左腎は21%縮小し消化器症状は完治し全身状態は回復した (Fig. 3(b)). まだ症例数は不足しているが嚢胞腎に対する TRAE によってわれわれがこれまでに得た知見を Table 3 に示す. 腎細胞癌に対する腎動脈塞栓術では痛みや熱発がほぼ全例で起こる. しかし腎不全に至った嚢胞腎に対する TRAE では活動性の感染性嚢胞を併発していないかぎり術後の発熱や痛みは非常に軽微である. また, 両側の腎摘出術のような術後の管理困難な低血圧や貧血の不安もない. 注意する点とは動脈を完全に塞栓しないと治療効果が見られないことや,

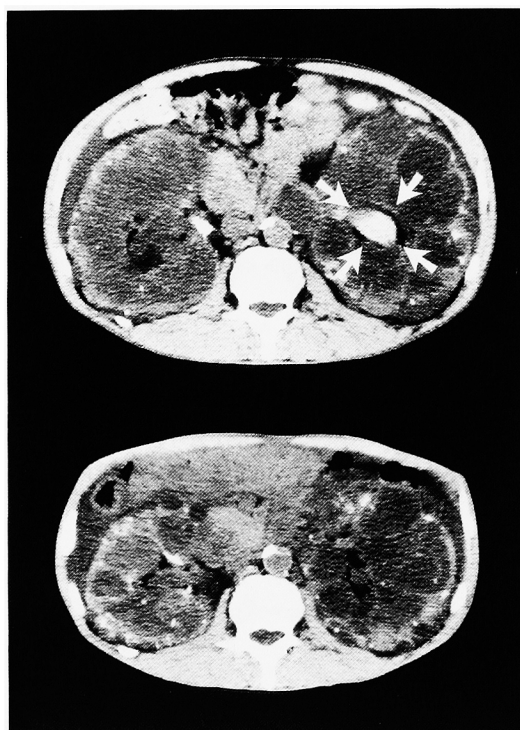


Fig. 2. (a) Abdominal CT (upper) on 65th day after right TRAE shows bleeding into left renal pelvis (indicated by white arrows). (b) Abdominal CT (lower) on 120th day after right TRAE (55th day after left TRAE) shows disappearance of bleeding from left renal pelvis and, 49% decrease in size of the right kidney and 30% decrease in size of the left kidney.

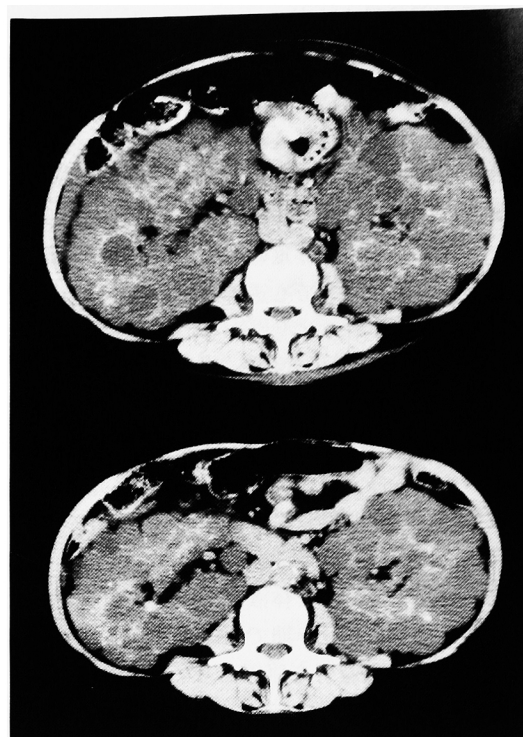


Fig. 3. (a) Abdominal CT (upper) shows abdominal distension due to bilateral renal cysts. (b) Abdominal CT (lower) 4 months after bilateral TRAE shows improvement of addominal distension, and 46% decrease in size of the right kidney and 21% decrease in size of the left kidney.

Table 3. Summary of TRAE research data

- 1) Complications, such as pyrexia or CRP elevation after TRAE are rare.
- 2) Uncontrollable anemia or hypotension dose not occur after complete bilateral TRAE.
- 3) Contralateral kidney size may increase after TRAE.
- 4) The size of embolized kidney is reduced several weeks after TRAE.
- 5) Incomplete TRAE produce little effects.

片腎のみに行った際の対側腎が腫大する可能性である. われわれの印象としては, 本治療は両腎摘除に比べ侵襲も低く安全性も優れており今後適応症例は増加するものと予想している.

最後に嚢胞腎患者の腎移植での留意点をあげる. 嚢胞腎患者に腎移植を行うと観察期間7年で心疾患での死亡率が3倍以上高くなることが報告された⁶⁾ ただしこれはアザチオプリンとステロイドとで管理されている症例についてである. 嚢胞腎では心室壁の肥厚や弁疾患といった心疾患や高血圧の合併の多いことから腎移植後も循環器疾患に対する注意が必要である. また, 嚢胞腎患者では開腹術を必要とする消化器疾患の発症が腎移植後に増加すると最近報告された¹⁷⁾ これによると他の原疾患で腎移植を受けた場合の2倍以

上の頻度で消化器疾患に対する手術が必要となっている。原因として大腸穿孔が最多で嚢胞腎に合併した大腸憩室の炎症による。ついで小腸の閉塞性イレウスである。これら報告は何れも嚢胞腎の合併症が移植後に重篤化した結果である。したがって嚢胞腎患者の腎移植に際しては術前に合併症に対する評価を充分に行い、術後も定期的な合併症の病状推移を検査すべきである。

結 語

嚢胞腎の進行性腎障害を予防する決め手は未だ開発されていないが、最近の遺伝子レベルでの病態解明によって腎障害のメカニズムが徐々に明らかとなっている。残念ながら嚢胞穿孔などの泌尿器科的な処置が果たす役割は対症療法に止まり腎機能に与える影響は少ない。現在われわれが用いうる予防策としては血圧の管理と食事・栄養指導であり、しかも早期に開始するほど有効性が期待される。本疾患が優性遺伝であり患者家族にも無症状な嚢胞腎患者の存在する率は高く、このような潜在患者を早期に発見し、治療することは進行性腎障害を予防する上で重要である。またわれわれ泌尿器科医は嚢胞腎の特異な病態に精通して脳動脈瘤を始めとした各種合併症の有無と病状推移に留意しなければならない。そして末期腎不全に陥った場合、各種腎不全治療法の特性によって腎 肝の嚢胞や合併症が修飾されることを念頭に置くべきである。特に血液透析施行下では腎嚢胞は増大し嚢胞内出血や尿尿、嚢胞増大による消化器の閉塞症状が発症しやすい。これに対しては、従来適応とされていた腎摘出術は侵襲も大きく両側に行うと低血圧などの血液透析実施上軽視できない問題を生じた。一方 TRAE は侵襲の面でも効果や合併症の面でも優れている。局所の感染を合併している例への対応や長期の有効性の検討面での問題は残されているものの、TRAE は将来さらに普及するものと予想している。

文 献

- 1) Davies F, Coles GA, Harper PS, et al.: Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Q J Med* **79**: 477-485, 1991
- 2) Chan KW: Adult polycystic kidney disease in Hong Kong Chinese: an autopsy study. *Pathology* **25**: 229-232, 1993
- 3) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al.: Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* **80**: 421-427, 1998
- 4) Higashihara E, Nutahara K, Minowada S, et al.: Percutaneous reduction of cyst volume of polycystic kidney disease: effects on renal function. *J Urol* **147**: 1482-1484, 1992
- 5) Woo D: Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* **333**: 18-25, 1995
- 6) Veis DJ, Sorenson CM, Shutter JR, et al.: Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. *Cell* **75**: 229-240, 1993
- 7) Zeier M, Ritz E, Geberth S, et al.: Genesis and significance of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* **68**: 155-158, 1994
- 8) Gabow PA, Johnson AM, Kachny WD, et al.: Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* **41**: 1311-1319, 1992
- 9) Baboolal K, Ravine D, Daniels J, et al.: Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* **52**: 607-613, 1997
- 10) Perez-Oller L, Torra R, Badensa C, et al.: Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **34**: 273-278, 1999
- 11) Ecker T, Edelstein CL, Chapman AB, et al.: Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibitor in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* **14**: 1113-1116, 1999
- 12) Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, et al.: Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **5**: 2037-2047, 1995
- 13) Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk T, et al.: Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology* **191**: 33-39, 1994
- 14) Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al.: Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* **327**: 916-920, 1992
- 15) 大島伸一, 藤田民夫, 小野桂成, ほか: 透析導入後の多発性嚢胞腎疾患症例における腎盂腎炎および嚢胞感染, 嚢胞出血の臨床的検討. *日泌尿会誌* **85**: 1673-1678, 1994
- 16) Florijn KW, Chang PC, van der Woude FJ, et al.: Long-term cardiovascular morbidity and mortality in autosomal dominant polycystic kidney disease patients after renal transplantation. *Transplantation* **57**: 73-81, 1994
- 17) Andreoni KA, Pelletier RP, Elkhammas EA, et al.: Increased incidence of gastrointestinal surgical complication in renal transplant recipients with

polycystic kidney disease. Transplantation **67** :
262-266, 1999

(Received on May 16, 2000)
(Accepted on June 13, 2000)